



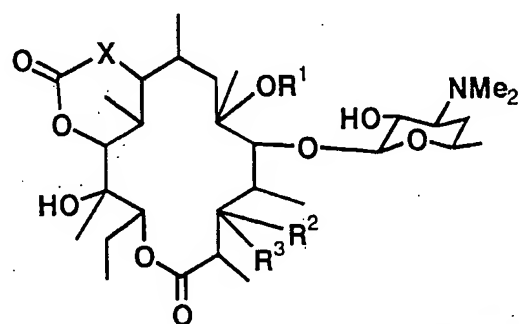
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07H 17/08 // A61K 31/71</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/21867</p> <p>(43) 国際公開日 1999年5月6日(06.05.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04779</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月22日(22.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/296824 1997年10月29日(29.10.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 朝賀俊文(ASAKA, Toshifumi)[JP/JP] 樫村政人(KASHIMURA, Masato)[JP/JP] 谷川哲也(TANIKAWA, Tetsuya)[JP/JP] 石井孝明(ISHII, Takaaki)[JP/JP] 松浦亜紀子(MATSUURA, Akiko)[JP/JP] 杉本智洋(SUGIMOTO, Tomohiro)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 北川富造(KITAGAWA, Tomizo) 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: ERYTHROMYCIN A DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 エリスロマイシンA誘導体</p> <p>(57) Abstract Erythromycin A derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		

(57)要約

1. 一般式 (I)



で表されるエリスロマイシン A 誘導体またはその医薬上許容される塩。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	ML モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MN モンゴル	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MR モーリタニア	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MW マラウイ	VN ヴイエトナム
CH スイス	IN インド	MX メキシコ	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NE ニジェール	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NO ノルウェー	
CU キューバ	KE ケニア	NZ ニュー・ジブラント	
CY キプロス	KG キルギスタン	PL ポーランド	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KR 韓国	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	RU ロシア	
EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン	
		SE スウェーデン	

## 明細書

## エリスロマイシン A 誘導体

## 技術分野

本発明は、抗生物質エリスロマイシン A の新規誘導体に関する。

## 背景技術

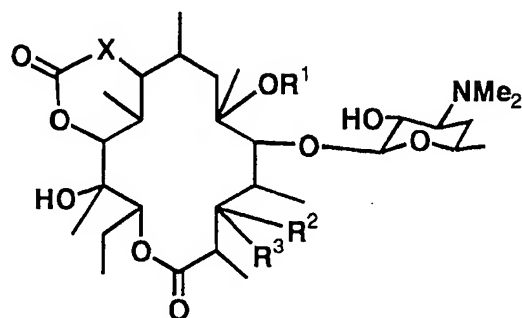
エリスロマイシン A はグラム陽性菌、マイコプラズマなどに起因する感染症の治療薬として広く使用されている抗生物質である。しかし、エリスロマイシン A は酸に対し不安定であるため胃酸で分解され、体内動態が一定しないという欠点があった。これまで多くのエリスロマイシン A 誘導体が、このような生物学的または薬効学的特性の改良を目的に製造されてきた。例えば 6-0-メチルエリスロマイシン A 誘導体（米国特許第 4331803 号）は酸に対する安定性が改善され、経口投与時の生体内抗菌活性がエリスロマイシン A に比較し優れていることが報告されている。この他にも酸安定性に加え抗菌スペクトルの拡大を狙った 9, 11-アルキリデン誘導体に関する報告もなされている（特開平 1 - 2 3 0 5 8 2 号、J. Antimicro. Chemoth. 31, 65 (1993).）。また、本発明者らは、3 位エステル誘導体の抗菌活性について報告している（ヨーロッパ特許 619320 号）。

本発明の目的は、従来のエリスロマイシン感受性菌のみならず、近年増加傾向を示しているエリスロマイシン耐性菌に対しても強い抗菌力を有する次世代マクロライド抗生物質を提供することにある。

## 発明の開示

本発明者らは、エリスロマイシンAの9位カルボニル基をある種の置換基に変換することにより、感受性菌だけでなく耐性菌に対しても抗菌力を有する化合物を見出し本発明を完成した。

すなわち本発明は、式(I)



{式中、 $R^1$ は水素原子または炭素原子数1～6のアルキル基を示し、 $R^2$ はクラジノシルオキシ基、

式  $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{R}^4$

(式中、 $R^4$ はフェニル基、ピリジル基、キノリル基または「炭素原子数1～3のアルキル基、シアノ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ニトロ基、炭素原子数1～3のアルコキシ基もしくはハロゲン原子」から選ばれる基の1～3個で置換されたフェニル基もしくはピリジル基を示す。)で示される基または

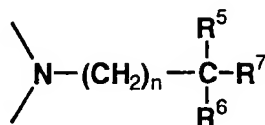
式  $-\text{OCO}-\text{NH}-\text{R}^4$

(式中、 $R^4$ は前記と同じである。)で表される基を示し、

Xは酸素原子、

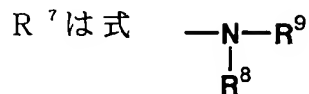
式  $-\text{NH}-$

または式

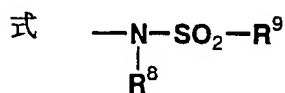


[式中、 $n$ は1～5の整数を示し、 $R^5$ および $R^6$ は同一または異なっ

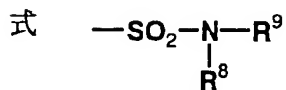
て水素原子または炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基を示し、



(式中、R<sup>8</sup>は水素原子、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基または炭素原子数 2 ～ 7 のアルカノイル基を示し、R<sup>9</sup>はフェニル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリジルメチル基、キノリル基、キノリルメチル基または「炭素原子数 1 ～ 3 のアルキル基、シアノ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ニトロ基、炭素原子数 1 ～ 3 のアルコキシ基またはハロゲン原子」から選ばれる基の 1 ～ 3 個で置換されたフェニル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリジルメチル基、キノリル基またはキノリルメチル基を示す。) で示される基、



(式中、R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>は前記と同じである。) で示される基または



(式中、R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>は前記と同じである。) で表される基を示す。]を示す。) で表されるエリスロマイシン A 誘導体またはその医薬上許容される塩である。

本発明において、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、イソペンチル基、シクロヘキシル基などを示し、炭素原子数 2 ～ 7 のアルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチロイル基などを示し、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素

原子またはヨウ素原子を示す。

医薬上許容される塩とは、細菌感染症の化学療法および予防において使用される塩を意味する。それらは、たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、ステアリン酸、コハク酸、エチルコハク酸、ラクトビオン酸、グルコン酸、グルコヘプトン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アジピン酸、システイン、N-アセチルシステイン、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、ヨウ化水素酸、ニコチン酸、シュウ酸、ピクリン酸、チオシアン酸、ウンデカン酸、アクリル酸ポリマー、カルボキシビニルポリマーなどの酸との塩をあげることができる。

本発明の化合物は後述の実施例にしたがって製造することができる。

本発明の化合物は経口または非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、粉剤、トローチ剤、軟膏、懸濁液、坐剤、注射剤などであり、それらは一般的な製剤技術によって製造することができる。その投与量は、成人を治療する場合で1日量100～1,000mgであり、これを1日2～3回に分けて投与することができる。この投与量は、患者の年齢、体重および症状によって適宜増減することができる。

発明を実施するための最良の形態

実施例にて本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1 9-デオキソ-9-ハイドロキシエリスロマイシン A  
9,11-サイクリックカーボネート

文献記載の方法 (J. Org. chem, 47, 5019 (1982)) で合成した 2'-O-アセチル-9-デオキソ-9-ハイドロキシエリスロマイシン A 10g (12.9ミリモル) を溶解したピリジン 200ml の溶液に、トリホスゲン 7.64g (25.7ミリモル) を溶解したジクロルメタン 75ml を氷冷下で滴下し、室温で一晩攪拌を続けた。反応液に水を加え、減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧下留去し、残渣をメタノール 50ml に溶解し、室温で2日間攪拌を続けた。減圧下、メタノールを留去し、残渣をジクロルメタン-n-ヘキサンから結晶化し、1.96g (収率20%) の標記化合物を得た。  
FABMS m/z: 762 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 2 9-デオキソ-5-O-デソサミニル-3-O-(3-ピリジル) アセチル-9-ハイドロキシエリスロノライド A 9,  
11-サイクリックカーボネート

(1) 実施例 1 で得た化合物 1.9g (2.5ミリモル) を 1 規定塩酸 20ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=20:1:0.1) で精製し、デクラジノシ

ル体 1.02g (収率68%) を得た。

SIMS  $m/z$ : 604 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

(2) 上記 (1) で得た化合物 0.95g (1.58ミリモル) をアセトン 10ml に溶解し、無水酢酸 0.22ml (2.33ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌を行った。溶媒を減圧留去後、酢酸エチルに溶解して飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン: ヘキサン: トリエチルアミン=10:10:0.2) にて精製し、2'-O-アセチル体 1.0g (収率98%) を得た。

(3) 3-ピリジル酢酸塩酸塩 404mg (2.33ミリモル)、ピバリン酸クロリド 0.29ml (2.35ミリモル) およびトリエチルアミン 0.43ml (3.09ミリモル) をジクロルメタン 3ml に溶解し、-15℃で20分間攪拌した。この溶液に上記 (2) で得た化合物 0.5g (0.78ミリモル) を溶解したジクロルメタン 2ml を室温で滴下し、10分間攪拌を続けた。その後、4-ジメチルアミノピリジン 95mg (0.78ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌を続けた。反応液をクロロホルムで希釈して水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノール 5ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン: ヘキサン: トリエチルアミン=10:10:0.2) で精製し、標記化合物 0.20g (収率36%) を得た。

FABMS  $m/z$ : 723 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

実施例 3 9-デオキソ-9-アミノエリスロマイシン A 9, 11-サイクリックカーバメート



文献記載の方法 (Tetrahedron Lett., 1972年, 29頁) で合成した 9-デオキソ-9-アミノエリスロマイシン A 3g (4.0ミリモル) を 実施例1と同様の方法によりトリホスゲンと反応させ、0.6g (収率19%) の標記化合物を得た。

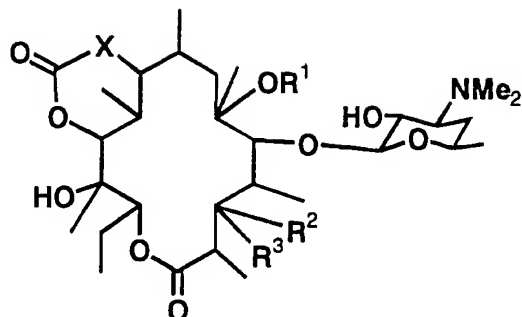
FABMS  $m/z$ : 761 (M+H)<sup>+</sup>

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、エリスロマイシン感受性菌のみならず耐性菌に対しても抗菌力を有する。従って本発明の化合物はヒトおよび動物 (農園動物を含む) における細菌感染症の治療のための抗菌剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 式 (I)



〔式中、 $R^1$ は水素原子または炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基を示し、 $R^2$ はクラジノシルオキシ基、

式  $\text{—OCO—CH}_2\text{—R}^4$

(式中、 $R^4$ はフェニル基、ピリジル基、キノリル基または「炭素原子数 1 ～ 3 のアルキル基、シアノ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ニトロ基、炭素原子数 1 ～ 3 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子」から選ばれる基の 1 ～ 3 個で置換されたフェニル基もしくはピリジル基を示す。) で示される基または

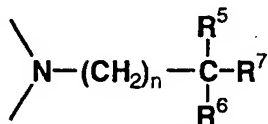
式  $\text{—OCO—NH—R}^4$

(式中、 $R^4$ は前記と同じである。) で表される基を示し、

X は 酸素原子、

式  $\text{—NH—}$

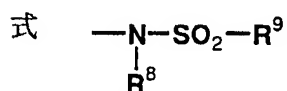
または式



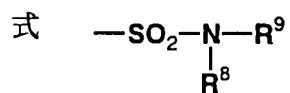
〔式中、 $n$ は 1 ～ 5 の整数を示し、 $R^5$ および $R^6$ は同一または異なって水素原子または炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基を示し、

$R^7$ は式  $\text{—N—R}^9$   
 $\text{R}^8$

(式中、 $R^8$ は水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基または炭素原子数2～7のアルカノイル基を示し、 $R^9$ はフェニル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリジルメチル基、キノリル基、キノリルメチル基または「炭素原子数1～3のアルキル基、シアノ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ニトロ基、炭素原子数1～3のアルコキシ基またはハロゲン原子」から選ばれる基の1～3個で置換されたフェニル基、ベンジル基、ピリジル基、ピリジルメチル基、キノリル基またはキノリルメチル基を示す。)で示される基、



(式中、 $R^8$ と $R^9$ は前記と同じである。)で示される基または



(式中、 $R^8$ と $R^9$ は同じである。)で表される基を示す。]を示す。)で表されるエリスロマイシンA誘導体またはその医薬上許容される塩

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04779

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07H17/08 // A61K31/71

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07H17/08, A61K31/71

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/ Y	HUNT E., et al., "9,11-CYCLIC ACETAL DERIVATIVES OF (9S)-9-DIHYDROERYTHROMYCIN A", THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, Vol. 42, No. 2 (FEB, 1989) p.293-298 Refer to Compound 10((9S)-9-Dihydroerythromycin A Cyclic 9,11-Carbonate)	1/ 1
Y	WO, 93/13116, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.,Ltd.), 8 July, 1993 (08. 07. 93) & EP, 619319, A1 & EP, 619320, A1 & AU, 9331728, A & US, 5523399, A & ES, 2101290, T3 & ES, 2104118, T3	1
Y	WO, 93/13115, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.,Ltd.), 8 July, 1993 (08. 07. 93) & AU, 9331727, A & DE, 69217989, E	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 January, 1999 (13. 01. 99)Date of mailing of the international search report  
26 January, 1999 (26. 01. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04779

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 62-158, B2 (Dr. Karl Thomae GmbH.), 6 January, 1987 (06. 01. 87) & BE, 840431, A & NL, 7603569, A & DE, 2515075, A & NO, 7601172, A & FI, 7600845, A & SE, 7604052, A & DK, 7601452, A & FR, 2306703, A & AT, 7601499, A & US, 4048306, A & PT, 64977, A & GB, 1520963, A & CA, 1060005, A & IL, 49359, A & HU, 17197, A & CH, 621800, A & RO, 68441, A	1

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07H17/08 // A61K31/71

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07H17/08, A61K31/71

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/ Y	HUNT E., et al., "9, 11-CYCLIC ACETAL DERIVATIVES OF (9S)-9-DIHYDROERYTHROMYCIN A", THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, Vol. 42, No. 2 (FEB. 1989) p. 293-298 Compound 10 ((9S)-9-Dihydroerythromycin A Cyclic 9, 11-Carbonate) を参照。	1/ 1
Y	WO, 93/13116, A1 (大正製薬株式会社) 8. 7月. 1993 (08. 07. 93) &EP, 619319, A1&EP, 619320, A1&AU, 9331728, A&US, 5523399, A &ES, 2101290, T3&ES, 2104118, T3	1
Y	WO, 93/13115, A1 (大正製薬株式会社) 8. 7月. 1993 (08. 07. 93) &AU, 9331727, A&DE, 69217989, E	1

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 01. 99

国際調査報告の発送日

26.01.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4 C

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 62-158, B2 (ドクトル カール トーマー ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 6. 1月. 1987 (06. 01. 87) &BE, 840431, A&NL, 7603569, A&DE, 2515075, A&NO, 7601172, A &FI, 7600845, A&SE, 7604052, A&DK, 7601452, A&FR, 2306703, A &AT, 7601499, A&US, 4048306, A&PT, 64977, A&GB, 1520963, A &CA, 1060005, A&IL, 49359, A&HU, 17197, A&CH, 621800, A&RO, 68441, A	1